ITEM 190 : LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

Lupus érythémateux disséminé = lupus systémique : connectivite fréquente, protéiforme et spontanément grave, caractérisée par la production d'Ac anti-nucléaires, particulièrement dirigés contre l'ADN natif
- Parfois associé à un **syndrome des Ac antiphospholipides (SAPL)** : thromboses récidivantes + Ac antiphospholipides
- Prévalence = **1/2200** (maladie rare), prédominance féminine (**85%**), généralement en période d'activité génitale
- Plus fréquente et plus grave chez les **sujets non caucasiens** (noire, asiatique), notamment **antillais**

Physiopathologie	Prédisposition génétique		- Concordance chez des jumeaux : 5% si dizygotes, 25-50% si monozygotes - **Anomalies polygéniques** : anomalie des cellules dendritiques, interférons, lymphocytes B et T, de la transduction du signal, de la transformation des complexes immuns et de l'immunité innée - **Mutation monogénique prédisposant** (exceptionnel) : **déficit en voie classique du complément** (C1q, C2, C4), **surexpression d'interféron α**…
	Facteur environnemental		- **Rayons UV** : favorise l'apoptose des kératinocytes - **Virus** (**EBV** surtout) : activateurs polyclonaux possédant des Ag proches de protéines du soi (Sm…) - Médicaments : **minocycline, carbamazépine, interféron, anti-TNFα, β-bloquants** - Facteurs hormonaux : **œstrogènes** - **Silice**
	Mécanismes cellulaires en cause		- **Défaut de clairance des cellules en apoptoses** → accumulation de débris cellulaires, notamment de corps apoptotiques contenant des **Ag majeurs** (chromatine et ses constituant : **ADN natif, histone, nucléosome, ribonucléoprotéines (Sm, RNP, SSA, SSB), phospholipides membranaires**) → captation par les cellules dendritiques → activation de lymphocytes T auto-réactifs contrôlant la sécrétion d'Ac par des lymphocytes B, dirigés contre ces Ag : production **d'auto-Ac anti-nucléaires**, détectables plusieurs années avant l'apparition des 1ère manifestations - **Dépôts d'Ac dans les tissus** (directement ou après formation de complexes immuns) : inflammation locale et lésions tissulaires, entretenant le relargage de débris nucléaires - **Boucles d'amplification** : apoptose tissulaire excessive, ↘ clairance des cellules apoptotiques par les macrophages, hyperactivité des lymphocytes B et T, sécrétion de cytokines (IFN-α, IFN-γ, IL10, BLyS)
Manifestations cutanées	= **80%** des cas : peuvent précéder les manifestations systémiques de plusieurs années.		
	Lésions spécifiques = lupiques		- **Photosensibilité** : prédominante en zones photo-exposées, aggravée par les UV - Histologie = **lésions de l'interface épiderme-derme** : atrophie des corps muqueux, lésions des kératinocytes basaux et infiltrat lymphocytaire périvasculaire et/ou péri-annexiel - IFD : **dépôts d'IgG, IgA ou IgM** et/ou de **complément** (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique = **bande lupique** (bande épaisse et/ou granulaire), retrouvés aussi en peau saine photo-exposée (50%) NB : Le passage d'un lupus cutané à un lupus systémique est exceptionnel
		Lupus aigu (20-60%)	- **Eruption érythémateuse, maculeuse** ou **maculopapuleuse**, finement squameuse, parfois œdémateuse, à bordure émiettée, **non prurigineuse** - Localisé au visage, en **vespertilio** : symétrique sur le nez et les pommettes, en « ailes de papillon », avec respect du sillon naso-génien et des paupières - Parfois sur le **décolleté**, les **doigts** (face dorsale des zones interarticulaires, pulpite érosive) ou les **muqueuses**, notamment **buccale** (d'aspect **érosif**) → Accompagne les poussées de lupus, disparition rapide sans séquelle
		Lupus subaigu (10-20%)	= **Eruption annulaire** ou **polycyclique**, plus rarement **psoriasiforme** - Touchant le décolleté et les membres, respectant habituellement le visage - **Très photosensible** - Evolue vers une **dépigmentation séquellaire,** généralement définitive - Associée à la présence d'**Ac anti-Ro/SSA**
		Lupus chronique (10-20%)	- **Lupus discoïde** : plaques bien limitées, associant érythème télangiectasique, squames épaisses et atrophie cicatricielle, sur le **visage** (en vespertilio), les **oreilles**, parfois le **cuir chevelu** (avec alopécie définitive) ou les **extrémités** - **Lupus tumidus** : papules/nodules érythémateuses, infiltrées du visage - **Lupus à type d'engelures des extrémités** (*chilblain lupus*) - **Panniculite lupique** : nodule des faces externes des bras et cuisses, laissant une atrophie cicatricielle en dépression cupuliforme ou en « coup de hache »

<table>
<tr><td rowspan="4">Manif. rhumatologiques</td><td>Lésions non spécifiques</td><td colspan="4">- Lésions vasculaire inflammatoire (vascularite) ou thrombotique (SAPL) : syndrome de Raynaud, livedo racemosa, urticaire, purpura infiltré ± nécrotique, érythème violine des paumes, lésions pulpaires purpuriques, ulcère de jambe, gangrène distale
- Chute des cheveux : fréquente lors des poussées, pouvant aboutir à une alopécie régressive sous traitement (parfois alopécie cicatricielle séquellaire, liée au SAPL)
- Ulcérations buccales, linguales ou génitales lors des poussées</td></tr>
<tr><td colspan="5">= 80% des cas : souvent inaugurale, polymorphe, accompagnant ou non une poussée viscérale</td></tr>
<tr><td>Polyarthrite</td><td colspan="4">= Polyarthrite bilatérale symétrique, des petites articulations, migratrice
- Atteintes fréquentes : MCP, IPP, carpes, poignets, genoux, chevilles
- Non déformante
➝ Sauf rhumatisme de Jaccoud (subluxation articulaire réductible par atteinte tendineuse)
- Signes évocateurs (≠ polyarthrite rhumatoïde) : non destructrice, caractère migrateur et fugace, discordance entre la douleur et l'intensité des signes cliniques</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="4">- Arthromyalgies simples
- Ténosynovites, rupture tendineuse (coiffe des rotateurs +++)
- Ostéonécrose aseptique : têtes fémorales, humérales, plateaux tibiaux (même sans corticothérapie)
- Atteintes musculaires (généralement cortico-induites) : myosite (↗ CPK, ASAT, aldolase), myalgies</td></tr>
<tr><td rowspan="9">Manif. rénales</td><td colspan="5">= 40% des cas : inaugurale ou au cours de la 1ère année dans 50% des cas, souvent asymptomatique (dépisté à la BU)
- Manifestations : protéinurie glomérulaire (parfois minime), hématurie microscopique, syndrome néphrotique généralement impur, voire glomérulonéphrite rapidement progressive
- Ponction-biopsie rénale indiquée si :
. Protéinurie > 0,5 g/j
. Hématurie microscopique associée à une protéinurie
. Syndrome néphrotique
. Insuffisance rénale</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Histologie</td><td colspan="4">Lésions actives (A) :
- Prolifération endocapillaire, croissant cellulaire
- Corps hématoxyliques de Gross (rares, pathognomoniques) : débris nucléaires dans les zones de prolifération retrouvés dans les formes très prolifératives
- Dépôts endo-membraneux, avec aspect en fil de fer (wire-loop)
- Nécrose fibrinoïde, thrombi intra-capillaire
Lésions chroniques (C) = irréversibles : croissant fibreux, glomérulosclérose</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Glomérulo-néphrite lupique</td><td>I (< 2%)</td><td>Glomérulonéphrite mésangiale minime</td><td colspan="2">- Asymptomatique
- Dépôts mésangiaux en IF, sans lésion en MO</td></tr>
<tr><td>II (15%)</td><td>Glomérulonéphrite mésangiale proliférative</td><td colspan="2">- Asymptomatique ou hématurie et/ou protéinurie
- Fonction rénale normale
- Hypercellularité mésangiale avec dépôts mésangiaux</td></tr>
<tr><td>III (30%)</td><td>Glomérulonéphrite proliférative focale</td><td>< 50% des glomérules</td><td rowspan="2">- Hématurie, protéinurie ± syndrome néphrotique, HTA, insuffisance rénale
- Prolifération endo-capillaire ± extra-capillaire, typiquement avec dépôts immuns mésangiaux et sous-endothéliaux (appelée lésion de glomérulonéphrite membrano-proliférative ++)
- Lésions active (A), chronique (C) ou les 2 (A/C)
- Atteinte segmentaire (IV-S) ou globale (IV-G) si stade IV (stade III : toujours segmentaire)</td></tr>
<tr><td>IV (50%)</td><td>Glomérulonéphrite proliférative diffuse</td><td>> 50% des glomérules</td></tr>
<tr><td>V (10%)</td><td>Glomérulonéphrite extra-membraneuse</td><td colspan="2">- Asymptomatique ou hématurie, protéinurie, voire syndrome néphrotique (de mauvais pronostic)
- Dépôts immuns granuleux en extra-membraneux
➝ Peut être associé à une classe III ou IV : classe III+V ou IV+V</td></tr>
<tr><td>VI (< 5%)</td><td>Sclérose glomérulaire avancée</td><td colspan="2">- Insuffisance rénale terminale
- > 90% de glomérules sclérosés, sans activité résiduelle</td></tr>
</table>

Manifestations rénales		Autres lésions		= 1% : - **Néphropathie tubulo-interstitielle** : au cours des glomérulonéphrites graves (rarement isolée, souvent associée à des lésions glomérulaires) - **Néphropathie vasculaire** : angéite des artérioles rénales avec nécrose fibrinoïde (rarement isolée, souvent associée à des lésions glomérulaires, doit faire rechercher un SAPL secondaire ++)
	Evolution	- Peut aboutir à une **insuffisance rénale terminale** (avec ↘ de l'évolutivité du lupus) : dans **20 à 25%** des cas - Pronostic : . Excellent si classe I ou II . **Correct** si classe III : **20%** d'évolution vers une classe IV . **Réservé** si classe IV : **30%** d'IR terminale à 5 ans (atteinte la plus fréquente, pronostic le plus défavorable) . **Bon** si classe V sans syndrome néphrotique . **Réservé** si classe V avec syndrome néphrotique persistant : **20%** d'IR terminale à 10 ans - Facteurs de mauvais pronostic rénal : début < 15 ans, sujet noir, classe IV, lésions chroniques inactives à l'histologie, insuffisance rénale initiale, non réponse au traitement, rechute rénale - Bon taux de survie en hémodialyse, récidive rare après transplantation (< 5%)		
	TTT	- **Abstention thérapeutique** : si classe I/II ou classe III/IV sans lésions actives - **Corticoïdes fortes doses** en bolus + **immunosuppresseur** (traitement d'attaque par cyclophosphamide ou mycophénolate mofétil (Cellcept®), avec d'entretien par azathioprine ou mycophénolate mofétil (Cellcept®) : si classe III/IV avec lésions actives ou classe V avec syndrome néphrotique - Classe VI : **préparation à la dialyse** et à la **transplantation**		
Autres manifestations cliniques	Neurologique (30-60%)	SNC	Atteinte focale	- **AVC**, essentiellement **ischémique** (SAPL) - **Neuropathie crânienne** : **nerf VI, III, V sensitif, VII, II**… - **Atteinte médullaire** (souvent grave) : **myélopathie ischémique** ou **myélite** - **Mouvements anormaux**, notamment **chorée** (parfois révélatrice chez l'enfant)
			Atteinte diffuse	- **Troubles cognitifs** : fréquent, généralement mineurs (rares états démentiels) - **Encéphalopathie** : **syndrome confusionnel**, **troubles de conscience** - **Trouble psychiatrique** (parfois grave, révélateur) : **trouble psychotique**, **trouble de l'humeur grave** → bonne réponse aux corticoïdes - **Crise comitiale** (surtout si SAPL associé) : généralisée ou partielle → Aspect souvent normal en IRM, ou parfois lésions étendues de la substance blanche hémisphérique
			Autres (rares)	- **Vascularite cérébrale** (rare) : **encéphalite aiguë/subaiguë fébrile** - **Migraine** fréquente - **Dysautonomie** - **Méningite lymphocytaire** (doit faire rechercher une infection opportuniste)
		SNP (rare)		- **Multinévrite** ou autre **neuropathie périphérique** variable - **Syndrome myasthéniforme** ou **polyradiculonévrite** associée
	Cardiaque	- **Péricardite** (30%) : parfois révélatrice, fréquemment latente, très corticosensible - **Myocardite** (rare) : **insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme, trouble conductif** - **Valvulopathie mitrale ou aortique** = **endocardite de Libman-Sacks** : épaississement diffus ou localisé, fortement associée à un SAPL, risque de complication = **embolie artérielle**, notamment **cérébrale**, **dégradation hémodynamique, greffe oslérienne** - **Insuffisance coronarienne** : par athérosclérose accélérée (corticothérapie) et/ou thrombose (SAPL)		
	Atteinte vasculaire	- **Phénomène de Raynaud** (35%) : parfois inaugural, rarement compliqué - **HTA** (30%) : souvent présente en cas de glomérulopathie grave, de forte corticothérapie, voire de microthromboses intra-rénales provoquant une HTA maligne - **Thromboses veineuses, artérielles** et **microvasculaires** : fréquente, parfois révélatrice, fortement associée à la présence d'Ac antiphospholipides, spontanément récidivante - **Micro-vascularite cutanée**, parfois suggestive de périartérite noueuse - Doivent toujours faire rechercher un SAPL secondaire de principe		
	Respiratoire	- **Pleurésie** (25%) : uni- ou bilatérale, exsudative lymphocytaire, parfois latente, très corticosensible - **Atteinte pulmonaire** (15%) : **toux, dyspnée**, parfois **hémoptysies** ou **anomalies auscultatoires**, avec **infiltrats non systématisés migrateurs** ou **atélectasie sous-segmentaire** à la RP - Plus rarement : **- Pneumopathie aiguë hypoxémiante** **- Pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante** **- Hémorragie intra-alvéolaire** **- Bronchiolite oblitérante** - **HTAP** (rare) : primitive ou compliquant des migrations pulmonaires répétées d'emboles		

<table>
<tr><td rowspan="6">Manifestations biologiques</td><td>Autres</td><td colspan="3">- Signes généraux (surtout en poussée) : fièvre, asthénie, amaigrissement, ADP, splénomégalie
- Douleurs abdominales, de mécanisme varié : péritonite lupique, pancréatite, perforation intestinale, thrombose viscérale, insuffisance surrénalienne aiguë par nécrose hémorragique bilatérale des surrénales souvent associé au SAPL (syndrome de Waterhouse-Friderichsen), hémorragie sous anticoagulant…
- Hépatomégalie modérée, plus rarement association avec une hépatite auto-immune de type 1
- Oculaire : rétinite dysorique aspécifique, neuropathie optique, thromboses de vaisseaux rétiniens
- Association fréquente à un syndrome de Gougerot-Sjögren</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Non spécifiques</td><td>Bilan inflammatoire</td><td colspan="2">- Hématurie Leucocyturie aseptique
- Lors des poussées : ↗ fibrinogène, ↗ orosomucoïde
➙ CRP peu élevée, sauf en cas de sérite (pleurésie, péricardite, péritonite) ou d’infection concomitante
- VS souvent accélérée, d’origine multifactorielle (1ère cause : hypergammaglobulinémie – QCM iECN ++)
- Hypergammaglobulinémie persistante, essentiellement à IgG</td></tr>
<tr><td rowspan="2">NFS</td><td>Anémie</td><td>- Inflammatoire : lors des poussées marquées
- Hémolytique auto-immune (test de Coombs direct positif à IgG + complément dans 5-10% des cas) : souvent corticosensible, parfois révélatrice
- Autre (plus rare) : carence martiale, insuffisance rénale, érythroblastopénie auto-immune, microangiopathie thrombotique, syndrome d’activation macrophagique</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Leucopénie fréquente (> 50%), modérée : lymphopénie T ± neutropénie
- Thrombopénie auto-immune (15 à 25%, lors des poussées) : souvent latente, parfois à l’origine d’un purpura, rarement d’hémorragies viscérales, non toujours corticosensible</td></tr>
<tr><td>Hémostase</td><td colspan="2">- Anticoagulant circulant de type lupique : associé dans 25% des cas</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Spécifiques</td><td>Ac anti-nucléaires</td><td colspan="2">= AAN : constant, mais peu spécifique d’un lupus
- Dépistage par IFI sur cellules Hep2 : seuil de positivité = titre ≥ 1/160
- Aspect :
. Homogène : plus fréquemment
. Moucheté : anti-Ag nucléaire soluble. S’observe dans d’autres connectivites surtout (anti Scl-70, anti-RNP, anti-SSA) sauf anti-Sm assez spécifique du LS
. Périphérique : plus spécifique des Ac anti-ADN
. Nucléolaire : sclérodermie systémique surtout, rare dans le LS</td></tr>
<tr><td>Ac anti-ADN natifs</td><td colspan="2">= Ac anti-ADN bicaténaire (double brin) : peu sensible, mais très spécifique
- Test ELISA (sensible), test radioimmunologique de Farr (spécifique) ou IF sur Crithidia luciliae
- Retrouvé dans 60% des cas, notamment pendant la phase active
➙ Test de Farr : corrélé à l’existence d’une atteinte rénale grave et à l’évolutivité
- Il existe des Ac anti-ADN simple brin dans la population générale (5%) non spécifique</td></tr>
<tr><td>Ac anti-Ag nucléaires solubles</td><td colspan="2">- Ac anti-Sm : peu fréquent (20%), très spécifique
- Ac anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB : plus rare, rencontré surtout dans le lupus subaigu et néonatal ou en cas de syndrome de Sjögren associé
- Ac anti-ribonucléoprotéine (RNP) : présent dans 30% des cas, surtout dans les formes bénignes</td></tr>
<tr><td>Autres auto-anticorps</td><td colspan="2">- Ac anti-nucléosome (récent) : très spécifique, meilleure sensibilité que les Ac anti-ADN double brin, détectable en dehors des poussées, aussi corrélés à la gravité de l’atteinte rénale
➙ A rechercher en cas de suspicion de lupus sans Ac anti-ADN ou d’emblée
- Ac anti-histone : fréquent (80% des cas), notamment en cas de lupus induit (95% des cas)
- Cryoglobulinémie : souvent de type III (polyclonale)
- Souvent rencontrés : FR (20%), Ac anti-hématies, antiplaquettes, anti-lymphocytes, anti-polynucléaires, antiphospholipides</td></tr>
<tr><td>Dosage du complément</td><td colspan="2">= Hypocomplémentémie fréquente, prédictive d’atteintes viscérales graves (rénale, vascularite)
- Consommation par les complexes immuns circulants ou tissulaires : ↘ CH50, ↘ C3, ↘ C4
- Déficit constitutionnel prédisposant : ↘ C2, C4, C1q, C1r, C1s</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="3">Formes cliniques</td><td>Lupus induit</td><td colspan="2">= Secondaire à l'administration prolongée d'un médicament :
- Principalement : isoniazide, phénothiazine, quinidine, anticonvulsivants, β-bloquants, minocycline, interféron-α, anti-TNFα, antithyroïdien de synthèse, α-méthyldopa, procaïnamide
- Manifestations articulaires, pleuropulmonaires et/ou péricardiques avec signes généraux variables
- Généralement sans atteinte cutanée, rénale, neurologique, Ac anti-ADN natif et hypocomplémentémie
- Oestroprogestatifs : souvent responsable de poussées lupiques et/ou de thromboses
➙ A évoquer surtout chez l'homme ou le sujet âgé > 50 ans</td></tr>
<tr><td>Formes intriquées</td><td colspan="2">- Coexistence fréquente avec un syndrome de Gougerot-Sjögren
- Association simultanée ou successive d'un lupus et d'une autre connectivite : syndrome de Sharp (phénomène de Raynaud, doigts boudinés, polyarthrite, myalgies, titre élevé d'AAN mouchetés anti-U1-RNP), pouvant évoluer vers une connectivite définie (lupus, sclérodermie, PR, dermatomyosite)</td></tr>
<tr><td>Grossesse</td><td colspan="2">- Risque de poussée lupique important si : maladie évolutive au début de grossesse ou néphropathie
- Grossesse autorisée si : rémission > 6 mois et fonction rénale normale ou peu altérée
- Risques fœtaux :
. Présence d'anticoagulant maternel : avortements itératifs, mort fœtale
. Lupus néo-natal (lié à la présence d'Ac anti-Ro/SSA passant la barrière placentaire) : BAV complet, éruption cutanée néonatale transitoire, hépatite, thrombopénie
- Risques de prématurité, de retard de croissance et mortinatalité accrus</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Diagnostic</td><td>Critères de l'ACR</td><td colspan="2">Diagnostic si 4 critères simultanés ou successifs (Se et Sp = 95%) : non utilisé en pratique courante
- Rash malaire
- Arthrite non érosive touchant ≥ 2 articulations périphériques
- Lupus discoïde
- Pleurésie ou péricardite
- Photosensibilité
- Protéinurie > 0,5 g/j ou cylindrurie
- Ulcérations orales ou nasopharyngées
- Convulsions ou psychose
- NFS : anémie hémolytique, leucopénie, lymphopénie ou thrombopénie
- Bilan immun : Ac anti-ADN natif, anti-Sm, anticoagulant circulant type lupique ou anti-cardiolipine, ou sérologie syphilitique dissocié
- Titre anormal d'Ac anti-nucléaires en l'absence de drogues inductrices</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">Evolution</td><td colspan="3">- Evolution par poussées entrecoupées de périodes de rémission
- Facteur de mauvais pronostic : début pédiatrique, sexe masculin ou sujet à peau noire
- Atténuation de l'activité de la maladie après la ménopause</td></tr>
<tr><td>Suivi</td><td colspan="2">- Au diagnostic : bilan complet dont sérologie VIH, VHC, parvovirus B19, recherche d'APL et ETT
- Surveillance biologique : VS/CRP, NFS, iono, créat, C3, C4, CH50, anti-ADN natif, glycémie, bilan lipidique
- Recherche régulière de protéinurie, hématurie et leucocyturie
➙ Nouvelles recommandations : NFS, créatininémie, BU (au moins tous les 3 mois), bilan hépatique, Ac anti-ADN natif, complément (C3, C4), taux sanguin de Plaquenil® + glycémie et bilan lipidique 1 fois/an
- En cas de réapparition d'anomalies immunologiques après une période de normalisation : risque d'exacerbation clinique ➙ surveillance rapprochée, sans modification thérapeutique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TTT</td><td rowspan="2">A court/ moyen terme</td><td colspan="2">- Forme cutanée limitée (lupus subaiguë ou lupus discoïde) : dermocorticoïdes
- Forme cutanéo-articulaire :
. Hydroxychloroquine + AINS
± Faible corticothérapie dans les formes articulaires
. Forme résistante : méthotrexate, voire bélimumab (Ac anti-BAFF)
- Forme viscérale : corticothérapie
- Poussée grave :
. Bolus de corticoïdes : méthylprednisolone 0,5 à 1g, IV, sur 90 min pendant 3 jours
± Immunosuppresseur</td></tr>
<tr><td>Cortico-thérapie</td><td>= Prednisone (Cortancyl®) : corticoïde de référence
- TTT d'attaque = 3 à 6 semaines :
. 1 mg/kg/j dans les formes graves = glomérulonéphrite proliférative diffuse, thrombopénie ou anémie auto-immune
. 0,5 mg/kg/j dans les sérites
- Diminution progressive de 10% tous les 10 à 15 jours
- TTT d'entretien = 0,10 à 0,20 mg/kg/j : souvent maintenu plusieurs années</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="8">TTT</td><td rowspan="3">A court/ moyen terme</td><td>Cortico-thérapie</td><td>Mesures d'accompagnement</td><td>- Régime hyposodé, restriction glucidique et calorique
- Supplémentation potassique en cas de fortes doses
- Supplémentation en vitamine D ± calcium ± bisphosphonates
- Dépistage et traitement des foyers infectieux latents
- Prophylaxie d'anguillulose selon contexte</td></tr>
<tr><td>Immuno-suppresseur</td><td colspan="2">= Limité aux formes viscérales graves (atteintes rénales à type de glomérulonéphrite proliférative ou forme neurologique sévère) ou corticodépendantes
- Cyclophosphamide en IV discontinue : 0,5 à 0,8 g/m^2 tous les mois pendant 6 mois ou 500 mg tous les 15 jours pendant 3 mois
- Puis :
. Azathioprine : 2-3 mg/kg/j per os
. Mycophénolate mofétil : 20-40 mg/kg/j per os
- Durée totale minimale > 2 ans</td></tr>
<tr><td>Biothérapie</td><td colspan="2">= Dans les formes réfractaires ou corticodépendantes : en dernière intention :
- Sans atteinte rénale, neurologique ou cytopénie auto-immune : bélimumab (anti-BAFF)
- Avec atteinte rénale, neurologique et/ou cytopénie auto-immune : rituximab (anti-CD20), thalidomide</td></tr>
<tr><td>A long terme</td><td>Hydroxy-chloroquine
Plaquenil®</td><td colspan="2">= Antipaludéen de synthèse : indispensable, indication systématique (sauf contre-indication)
- Posologie : 400 mg/j si fonction rénale normale
- Risque de toxicité rétinienne après traitement prolongé, imposant l'arrêt du traitement
- Bilan Ophtalmologique initial suivant est proposé (PNDS) :
. Examen ophtalmologique avec fond d'œil
. Champ visuel automatisé
. Un 3^e test au choix : ERG multifocal ou cliché du FO en auto-fluorescence ou OCT
Si les examens initiaux sont normaux, ils seront répétés 5 ans plus tard en l'absence de risque de toxicité rétinienne, puis tous les ans ensuite.
En revanche, ils peuvent être répétés annuellement en cas de facteurs de risque de toxicité :
. Utilisation d'une posologie supérieure à 400mg/j (400mg/j chez personne de petite taille)
. Insuffisance rénale ou hépatique
. Utilisation chez le sujet âge et chez les patients avec une rétinopathie ou maculopathie préexistante</td></tr>
<tr><td></td><td>Mesures associées</td><td colspan="2">- ALD 30, PEC à 100%
- Photoprotection efficace : port de vêtement et écran solaire d'indice élevé
- Autosurveillance par bandelettes urinaires
- Arrêt du tabac (aggrave un lupus cutané)
- Contrôle des FdRCV
- Programme vaccinal : mise à jour du calendrier vaccinal + vaccin anti-pneumocoque et antigrippal en cas de traitement corticoïde ou immunosuppresseur</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Cas particuliers</td><td>Thrombopénie périphérique</td><td colspan="2">= En cas de thrombopénie sévère corticorésistante :
- Immunoglobulines IV à fortes doses en situation d'urgence
- Rituximab ou splénectomie</td></tr>
<tr><td>Grossesse</td><td colspan="2">- Planification : rémission > 6 mois, sans atteinte rénale (ou minime)
- Poursuite de l'hydroxychloroquine ± faible corticothérapie (5-10 mg/j)
- En cas d'immunosuppresseur : seul l'azathioprine ou la ciclosporine sont autorisés
- Traitement associé si SAPL : aspirine à dose antiagrégant, HBPM préventive
- Surveillance multidisciplinaire mensuelle</td></tr>
<tr><td>Contraception</td><td colspan="2">- Eviter les œstrogènes, surtout en cas d'antécédent de thrombose
- Alternative : microprogestatif, acétate de chlormadinone (Luteran®), acétate de cyprotérone (Androcur®), DIU</td></tr>
<tr><td>Pronostic</td><td colspan="4">→ Polymorphisme évolutif extrême
- Survie à 10 ans = 80-90%
- FdR de mauvais pronostic : début dans l'enfance/adolescence, néphropathie grave, atteinte neurologique centrale
- Principale cause de décès : Origine cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral, insuffisance coronarienne)
- Autres causes de décès : infection opportuniste, insuffisance rénale chronique…
- Risque augmenté de néoplasie, notamment de lymphome</td></tr>
</table>

SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES

SAPL = association de manifestations thrombotiques ou obstétricales, et de la présence durable d'un Ac anti-phospholipide
- **Ac anti-phospholipide** : interaction avec les phospholipides membranaires plaquettaires et les cellules endothéliales ➝ activation de la coagulation
- Epidémiologie mal connue : prévalence = 1/2200, surtout chez la femme jeune (4/1), **1ère cause de thrombophilie acquise**
- **Primaire** ou associé à une **connectivite**, essentiellement un **lupus systémique** (prévalence de **20 à 30%** au cours du lupus)

Diagnostic	C	**Thrombose**	- Evocateur : - **Thrombose veineuse périphérique récidivante** - De **topographie inhabituelle** (**veine cave, membres supérieurs**) - **Embolies pulmonaires** - **Association de thromboses veineuses et artérielles** (30%) ➝ Les récidives surviennent volontiers dans le même type de vaisseaux (veineux ou artériel)
		Neurologique (35%)	- **AVC/AIT** : par **thrombose artérielle** ou **migration d'embole cardiaque**, volontiers corticaux ou sous-corticaux, multiple, récidivant - **Démence vasculaire** avec atrophie corticale - **Thrombophlébite des sinus veineux cérébraux** : céphalées, HTIC - **Myélopathie vasculaire** - Association avec **chorée** et/ou **comitialité** ➝ **Syndrome de Sneddon = AVC récidivant + livedo** : > 50% associé à un SAPL
		Cardiaque	- **Valvulopathie mitrale ou aortique = endocardite de Libman-Sacks** : risque d'embolie artérielle ou greffe oslérienne, rare évolution vers l'insuffisance cardiaque - **Thrombose coronaire** : **infarctus du sujet jeune** - **Cardiopathie ischémique**
		Cutanée	- **Livedo racemosa** : coloration bleue-violacée de la peau, en forme de maille, à filets larges, irrégulières, ouvertes - **Ulcères cutanés artériels** - **Orteils violacés, thromboses** et **nécroses cutanées** - **Hémorragie sous-unguéale en flammèche** - **Perforation de la cloison nasale**
		Rénale	- **Néphropathie glomérulaire** : HTA, protéinurie, voire insuffisance rénale, parfois asymptomatique - **Infarctus rénal** ou **sténose des artères rénales** - **Microangiopathie thrombotique**
		Pulmonaire	- **Embolies pulmonaires** - **Hémorragies intra-alvéolaires** (capillarite par thrombose des artérioles alvéolaires) - **HTAP** post-embolique ou par thrombose *in situ*
		Digestive	- Hépatique : **syndrome de Budd-Chiari** - **Ischémie intestinale aiguë** ou **angor mésentérique**
		Surrénalienne	- **Nécrose hémorragique des surrénales**, souvent bilatérale, secondaire à une **thrombose des veines surrénaliennes** = **syndrome d'Acherson** : douleur abdominale, hypotension
		Oculaire	- Atteinte ophtalmique vasculaire : **amaurose**, **OACR**, **NOIAA**, **OVCR**
		Manifestation obstétricale	- **Mort fœtale inexpliquée** par thrombose placentaire - **Insuffisance placentaire** : risque de **prééclampsie**, voire **éclampsie** - **Fausses couches à répétition** - **Thrombose veineuse** ou **artérielle** maternelle - **HELLP syndrome**
	Bio	NFS	- **Thrombopénie** (20% des cas, généralement modérée) et/ou **anémie auto-immune**
		Ac anti-phospholipide	- **ELISA** (IgG ou IgM) : - **Anticardiolipine** : spécifique, peu sensible - **Anti-β2-glycoprotéine 1** : plus sensible - **Dissociation de la sérologie syphilis** (VDRL+/TPHA-) liée à l'Ac anticardiolipine - **Anticoagulant circulant** : - Allongement isolé du TCA et du temps de reptilase - Non corrigé par le plasma témoin - Corrigé par un excès de phospholipides ➝ En présence d'un anticoagulant circulant, on ne peut pas utiliser le TCA pour adapter l'HNF, mais uniquement une héparinémie (activité anti-Xa)

Diagnostic	DD	= Circonstances associées à la présence d'Ac anti-phospholipide (sans risque thrombotique) : - **Néoplasie** (risque thrombotique lié au cancer) - **Médicament inducteur d'Ac antiphospholipides** (≈ médicaments inducteurs de lupus) : **phénothiazine, phénytoïne, quinidine/quinine, interféron α, œstrogènes, β-bloquant, anti-TNFα, éthosuccimide, chlorothiazide, hydralazine, procaïnamide** - **Insuffisance rénale chronique** - Maladie auto-immune : **sarcoïdose, artérite à cellules géantes, périartérite noueuse, MICI** - **Hépatopathie** - **Infection VIH, infection VHC**	
	Critères	→ Diagnostic si ≥ 1 critère clinique + ≥ 1 critère biologique	
		Critère clinique	- **Thrombose vasculaire** : ≥ 1 épisode thrombotique artériel, veineux ou microvasculaire - **Morbidité obstétricale** : - ≥ 1 **mort fœtale inexpliquée** après **10 SA** - ≥ 1 **naissance prématurée < 34 SA** par **éclampsie/prééclampsie** - ≥ **3 fausses couches consécutives < 10 SA** inexpliquées
		Critère biologique	= Retrouvé à 2 reprises à **12 semaines** d'intervalles : - **Anticoagulant circulant type lupique** - **Ac anticardiolipide** (IgG et/ou IgM) à titre intermédiaire ou élevé (> 40) - **Ac anti-β2-GP1** (IgG ou IgM) à titre élevé
Formes cliniques	**Syndrome obstétrical pur**		- **Evénement obstétrical** associé à des **antiphospholipides** - Sans thrombose authentifiée → Risque ultérieur **d'événement thrombotique,** surtout **artériel**
	Syndrome catastrophique des Ac anti-phospholipides		= Orage thrombotique = **microangiopathie thrombotique** : rare (1% des SAPL), inaugural dans **50%** des cas, mortalité élevée = **35%** - **Défaille multiviscérale** dans un **temps limité** (≤ 7 jours), sans sepsis ni fièvre, avec **thrombopénie** - **Thromboses multiples** : **insuffisance cardiaque** par cardiopathie, **insuffisance rénale** par atteinte vasculaire diffuse, **encéphalopathie, détresse respiratoire, hypotension** - Nécessité d'une **preuve histologique** - Facteur déclenchant : - **Arrêt intempestif de l'anticoagulation** - Stimulation de l'endothélium : **chirurgie**, **geste artériel invasif** - TTT en urgence : **anticoagulation, corticoïdes** et **échanges plasmatiques**
TTT	SAPL prouvé	Thrombose	- TTT curatif : **héparine** - **AVK** à vie : objectif d'INR à **2,5** (veineux) ou **3** (artériel) - Si récidive sous AVK : ajout **d'aspirine** à dose antiagrégant ou ↗ **objectif d'INR à 3,5**
		Obstétrical	- **Aspirine** à vie
	Prévention		= Anti-phospholipide durable sans manifestation thrombotique ou obstétricale - Associé à un lupus : **aspirine** à vie - Sans contexte de lupus : **aspirine** à discuter
	Grossesse		- Si SAPL biologique : **aspirine** jusqu'au 8e mois - Si SAPL thrombotique : **héparine curative ± aspirine** - Si SAPL obstétrical ou discuté si SAPL biologique triple positif **: héparine préventive + aspirine**

Contexte			A vie	Lors d'une grossesse
SAPL	Prouvé	Thrombotique	AVK	Héparine curative ± Aspirine
		Récidive	↗ AVK ou AVK + aspirine	
		Obstétrical	Aspirine	Aspirine + héparine préventive
	Biologique	Associé à un lupus	Aspirine	Aspirine
		Isolé	Discuter aspirine	Aspirine
		Triple positif	idem	Aspirine + héparine iso-coagulante